UNIVERSITE PARIS-SUD

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

ANNÉE 1975

N° No 17

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

PHILIPPE, BRUNO MONIN
NÉ LE 19 NOVEMBRE 1937 À PARIS (16ÈME)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE..... 1975.

UNE AMINO-ACIDOPATHIE DES ACIDES AMINES SOUFRES : NOUVELLE CAUSE D'HOMOCYSTINURIE.

A PROPOS DE 2 OBSERVATIONS.

PRÉSIDENT : MONSIEUR DANIEL ALAGILLE, PROFESSEUR.

UNIVERSITE PARIS-SUD

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

ANNÉE 1975 N°

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

PHILIPPE, BRUNO MONIN

NÉ LE 19 NOVEMBRE 1937 A PARIS (16ÈME)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE..... 1975.

UNE AMINO-ACIDOPATHIE DES ACIDES AMINES SOUFRES : NOUVELLE CAUSE D'HOMOCYSTINURIE.

A PROPOS DE 2 OBSERVATIONS.

PRÉSIDENT : MONSIEUR DANIEL ALAGILLE, PROFESSEUR.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

P L A N

-=-=-=-

Introduction.

Présentation clinique de nos 2 observations.

Etude biochimique.

Rappel biochimique du métabolisme de la méthionine, de l'homocystéine, de la vitamine B 12.

Explication biochimique.

Etude d'autres observations de la littérature, clinique puis biochimique.

Comparaison clinique et biochimique des différentes observations.

Etude thérapeutique.

Conclusion.

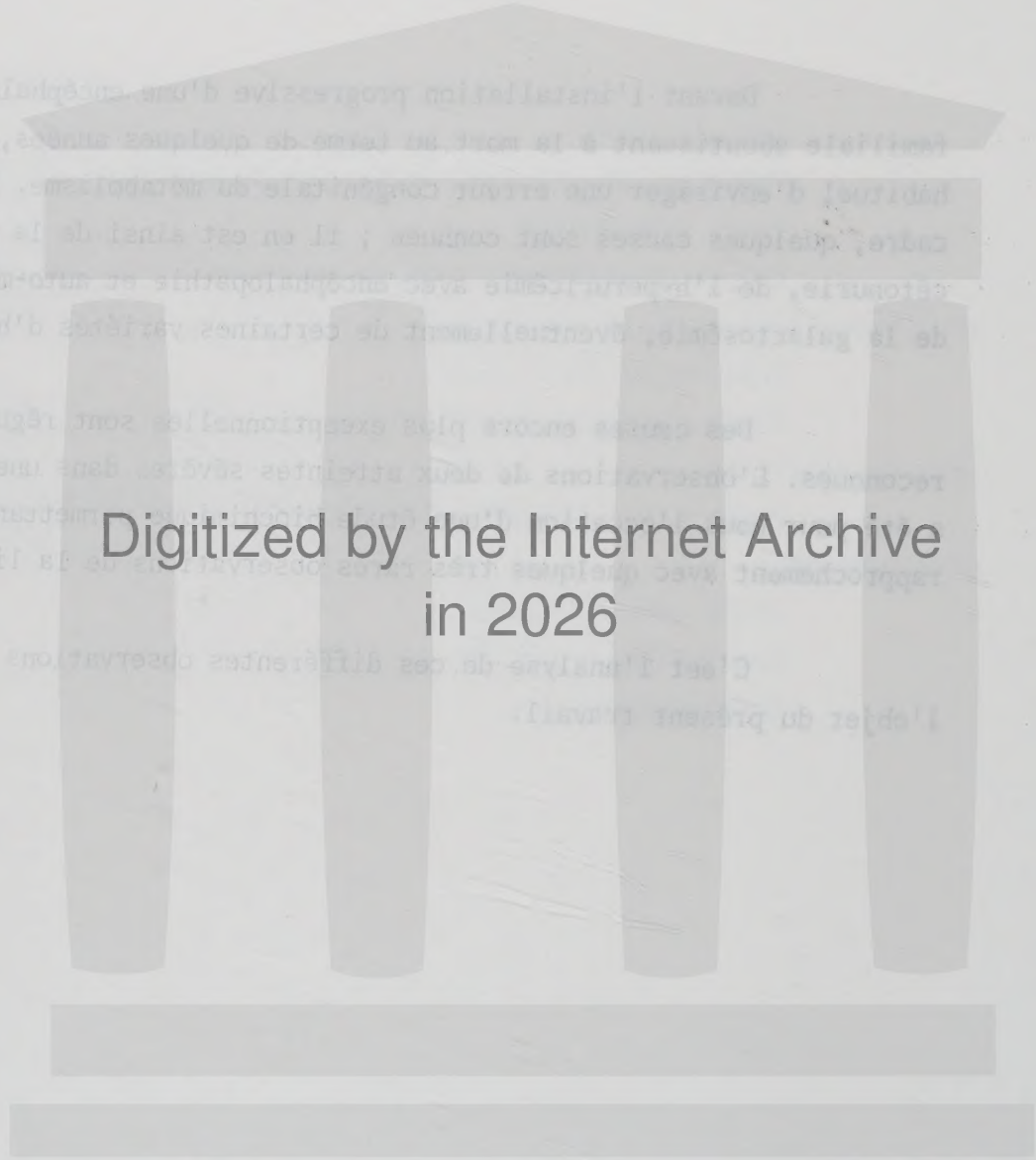
Bibliographie.

INTRODUCTION

Devant l'installation progressive d'une encéphalopathie familiale aboutissant à la mort au terme de quelques années, il est habituel d'envisager une erreur congénitale du métabolisme. Dans ce cadre, quelques causes sont connues ; il en est ainsi de la phénylcétonurie, de l'hyperuricémie avec encéphalopathie et auto-mutilation, de la galactosémie, éventuellement de certaines variétés d'hypothyroïdie.

Des causes encore plus exceptionnelles sont régulièrement reconnues. L'observations de deux atteintes sévères dans une fratrie a été pour nous l'occasion d'une étude biochimique permettant un rapprochement avec quelques très rares observations de la littérature.

C'est l'analyse de ces différentes observations qui fait l'objet du présent travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544701_0033

O B S E R V A T I O N S

Observation n° 1

Pascal T... est né le 4 août 1961. Les parents ne sont pas consanguins, il n'existe aucun antécédent pathologique particulier dans les deux familles. Pascal est un premier né, son poids de naissance est de 3 kg ; les circonstances de la naissance sont ainsi précisées : la présentation est céphalique, il n'y a pas eu de réanimation néonatale, l'enfant a crié tout de suite.

L'étude du développement psycho-moteur va le montrer très vite pathologique : l'enfant sourit à 7 mois, saisit un objet à 14 mois et marche à 31 mois.

Vers l'âge de 4 ans, l'enfant présente des myoclonies des lèvres et des mains ; un traitement anti-convulsivant (Alepsal, Zarontin) s'avère inefficace.

A 6 ans, l'état de l'enfant s'aggrave : il cesse de marcher et perd ses acquisitions antérieures.

Pascal est hospitalisé en avril 1968 à l'hôpital de Senlis, où l'on décrit ainsi son état :

"Enfant grabataire, présentant une attitude en flexion des quatre membres, ayant une gesticulation pauvre et des tremblements des extrémités hyperfléchies des membres supérieurs.

On observe de temps à autre quelques mouvements coordonnés des membres supérieurs, aboutissant à se frotter un oeil.

Il existe une contracture oppositionnelle à la mobilisation, variable dans le temps.

Les reflexes ostéo-tendineux sont très faibles, il existe un cutané plantaire en extension à gauche.

...

OBSERVATIONS

Observation n° 1

L'examen viscéral est normal."

On est donc en présence d'une encéphalopathie avec hypertonie généralisée, amyotrophie et adynamie.

L'enfant est ensuite hospitalisé dans le service du professeur Alagille, à Bicêtre, en juillet 1968.

L'état clinique est inchangé, on note en outre une agitation incessante.

Le coefficient de développement n'est pas chiffrable.

L'enfant présente des crises comitiales et l'électro-encéphalogramme montre des rythmes lents de grande amplitude, se substituant à l'activité de base et de nombreux complexes de pointes-ondes sans rythme déterminé observés dans toutes les dérivations. Les traitements anti-comitiaux restent inefficaces.

L'enquête biochimique est reprise à l'occasion d'une nouvelle hospitalisation, en octobre 1968. On ne note pas de modification clinique : l'enfant est grabataire sans contact avec l'entourage. Pascal sort le 12 décembre, et meurt le 15 décembre 1968, à son domicile.

En résumé, il s'agit d'une encéphalopathie reconnue très tôt chez un garçon dont le développement psycho-moteur très lent a regressé vers 5 ans, et l'enfant est décédé vers 7 ans, devenu complètement grabataire et convulsivant.

Observation n° 2

Yannick T... est né le 26 septembre 1962. Son poids de naissance est de 2,500 kg. Le premier cri a été immédiat. Rien de pathologique ne paraît avoir marqué la période néonatale.

Le premier sourire a eu lieu à 3 mois ; il a tenu assis à 6 mois, a dit ses premiers mots à un an. Il semble que le retard psycho-moteur se soit affirmé dans la deuxième année : l'enfant ne prononce pas de phrases et n'en prononcera jamais. Il marche à 18 mois, son acquis psycho-moteur ne va pratiquement plus progresser.

Yannick est hospitalisé dans le service du professeur Alagille en juillet 1968.

...

Le développement staturo-pondéral est normal, ainsi que l'examen viscéral. L'examen neurologique, par contre, est très perturbé. La motilité spontanée se limite à des mouvements de balancement en position assise accompagnés d'une gesticulation désordonnée quasi permanente. Il n'y a pas de troubles du tonus, les reflexes ostéo-tendineux sont normaux, l'examen des paires crâniennes ne montre pas d'anomalie.

Au début de 1969, l'enfant présente des crises convulsives généralisées, qui vont persister malgré les thérapeutiques anti-comitiales classiques : Gardénal, Mysoline, Dépakine. Les tracés électro-encéphalographiques sont très perturbés : "complexes pointe-onde de grande amplitude, dont les séquences paroxystiques n'ont pas la régularité de celles du petit-mal."

L'enfant est rehospitalisé en février 1971. L'examen viscéral est normal. La marche est talonnante, instable, les reflexes ostéo-tendineux sont vifs. Le coefficient de développement est à 24, l'enfant semble avoir un meilleur contact avec ses parents, manifestant ses impressions par une mimique plus significative.

En avril 1971, l'état neurologique se dégrade : il a des signes pyramidaux avec un Babinski droit, une hypertonie globale avec faciès figé, un tremblement lent au repos. Il apparaît en même temps des oedèmes des membres inférieurs, sans hypertension et sans albuminurie.

Le 15 mai 1971, l'enfant est rehospitalisé à l'hôpital de Senlis, dans le service du docteur Nocton, en raison d'une aggravation brutale de son état.

L'enfant est dans un état de coma vigil, présente une impotence fonctionnelle quasi-totale. On observe quelques mouvements des doigts, on note une hypertonie globale, des pieds en varus équin, une amyotrophie généralisée, enfin, des troubles respiratoires à type de polypnée superficielle.

Après une amélioration transitoire où l'état de conscience s'améliore et l'enfant sourit à ses parents, l'enfant fait un arrêt respiratoire suivi d'un arrêt cardiaque, et meurt le 22 mai 1971.

En résumé, Yannick a eu des troubles du développement psycho-moteur qui se sont révélés dès la deuxième année. En 1969, des

...

crises convulsives généralisées sont venues aggraver le tableau. L'état neurologique s'est aggravé progressivement, et l'enfant est mort à 8 ans 1/2, dans un tableau de grande encéphalopathie.

RAPPEL BIOCHIMIQUE

Pour interpréter les différents résultats de l'étude biochimique des deux frères, il convient de faire un rappel biochimique du métabolisme des acides aminés soufrés et de certains aspects du métabolisme de la vitamine B 12.

La figure 1 résume le métabolisme de la méthionine et de l'homocystéine. Rappelons, en nous référant à cette figure, que

1° la cystathionine synthétase intervient en A. Son déficit caractérise l'homocystinurie. Cette enzyme exige la présence de pyridoxal phosphate ;

2° la cystathionase intervient en B. L'absence de cette enzyme, dont la coenzyme est également le pyridoxal phosphate, est observée dans la cystathionurie.

- Le soufre de la méthionine est excrété dans les urines sous forme de sulfates anorganiques ;

- la reméthylation de la méthionine L-homocystéine requiert deux voies métaboliques. L'une utilise comme substrat la bétaïne, et se fait sous l'action de la bétaïne-homocystéine méthyl transférase. L'autre utilise comme substrat le N_5 méthyl tétra hydrofolate, sous l'influence de la N_5 méthyl tétra hydrofolate homocystéine méthyl transférase, avec comme coenzyme la méthyl B 12 (1). Par l'intermédiaire de la méthyl transférase, il y a transfert du groupement méthyl sur la vitamine B 12, qui sert à son tour de donneur à l'homocystéine, laquelle est transformée en méthionine (5) (figure 2).

Il y a donc deux voies de reméthylation de l'homocystéine en méthionine, comme il est indiqué sur la figure 3.

...

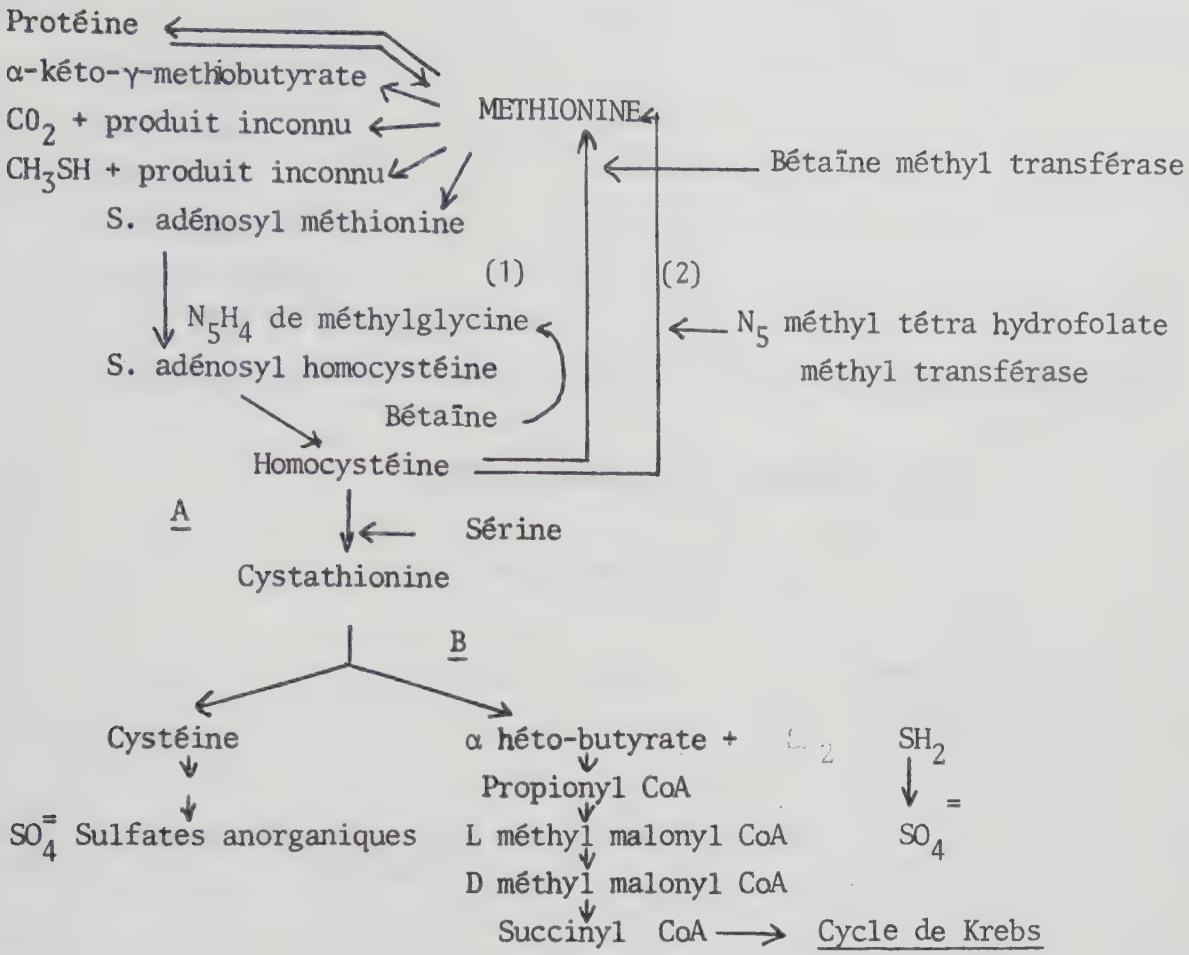


Figure 1 : Métabolisme de la méthionine et de l'homocystéine, d'après Goodman et Mudd

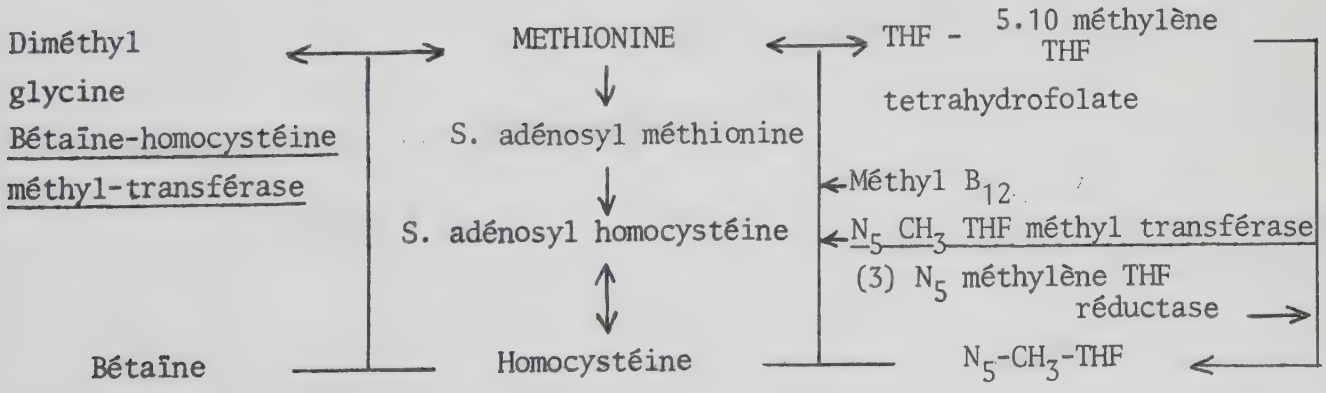
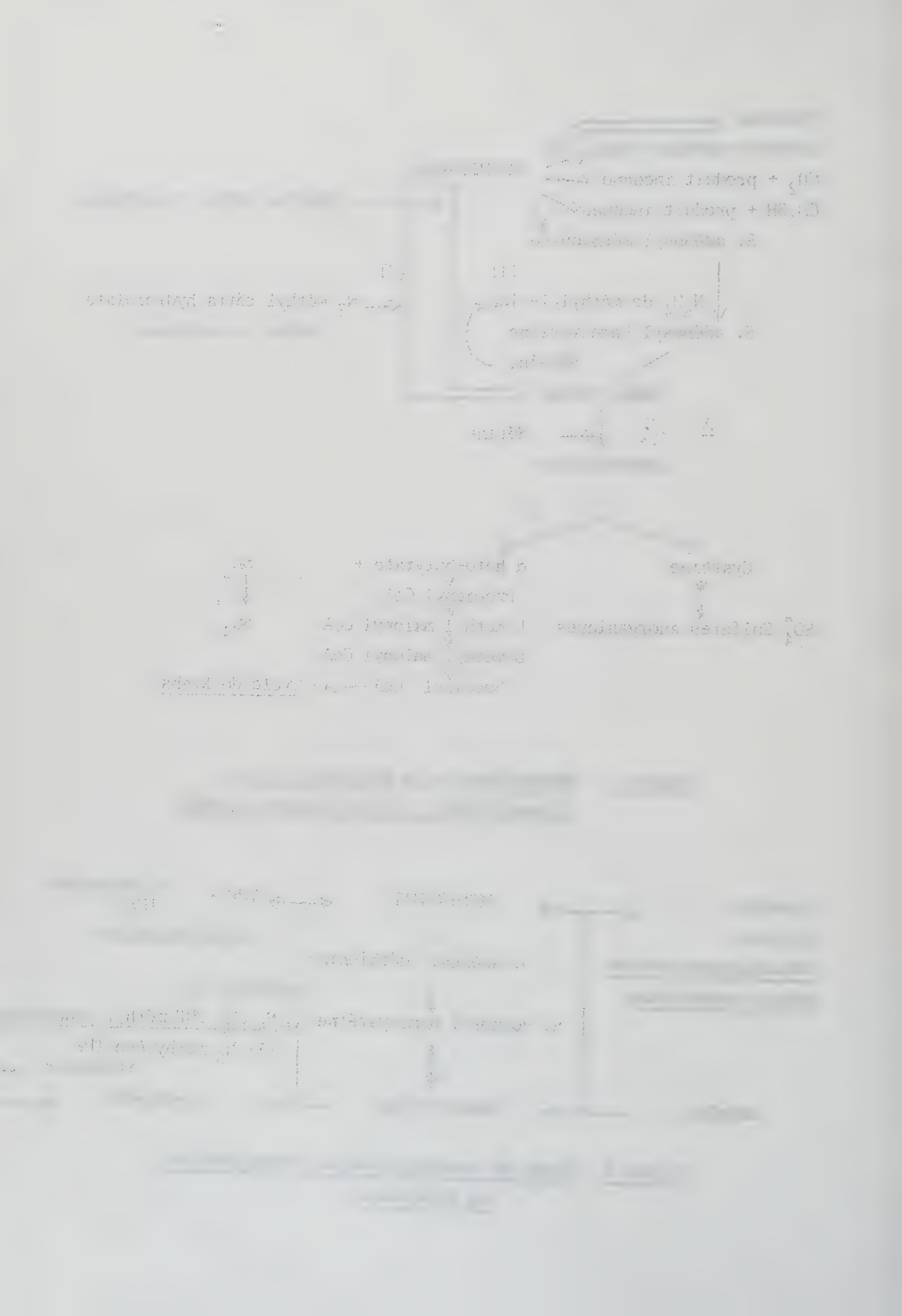


Figure 2 : Voies de reméthylation de l'homocystéine en méthionine



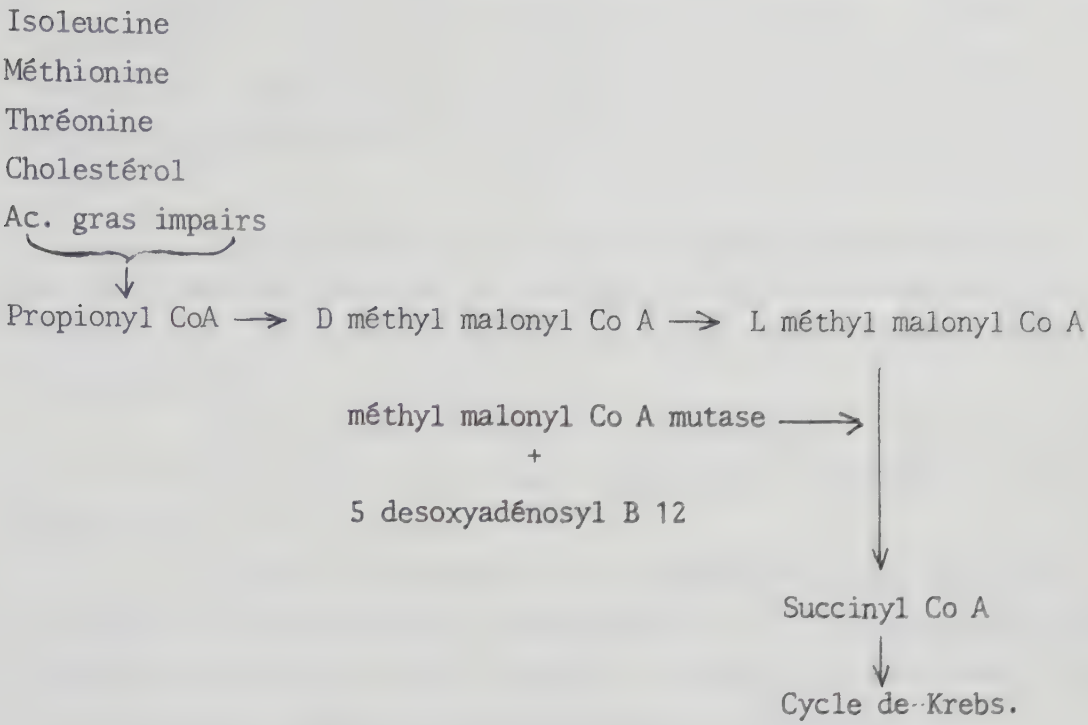


Figure 3

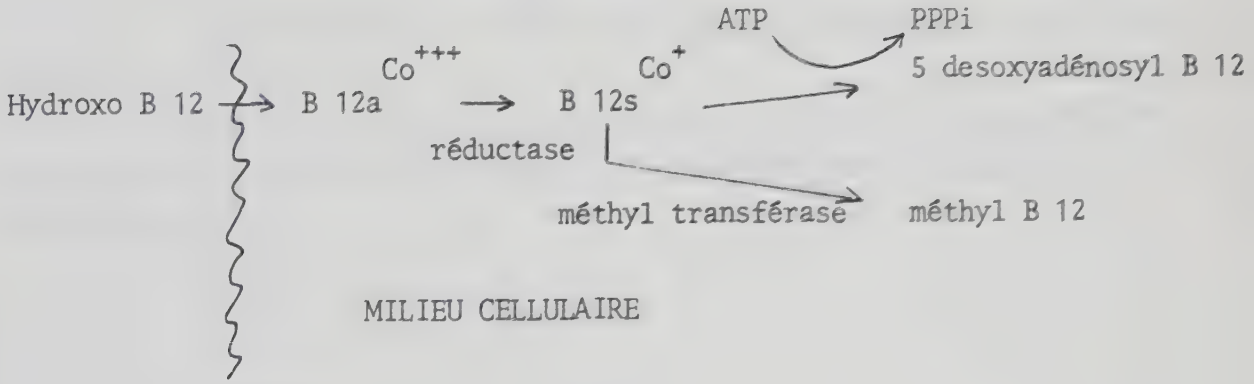


Figure 4

Il nous faut maintenant, pour la compréhension biochimique de la maladie des deux frères, examiner une autre voie, où intervient la vitamine B 12. Cette voie concerne l'acide méthyl-malonique : la vitamine B 12 agit en tant que coenzyme lors de l'isomérisation du méthyl malonyl coenzyme A en succinyl coenzyme A, comme l'indique la figure 3.

Ainsi viennent d'être successivement schématisées les deux réactions biochimiques où intervient, chez les mammifères, la vitamine B 12. Nous voyons que celle-ci intervient sous deux formes : 5 desoxyadénosyl B 12 et méthyl B 12.

Absorbée par voie digestive, la vitamine B 12 est transformée dans la cellule : elle est d'abord réduite puis transformée par action enzymatique (figure 4).

Ce sont les dérivés de la vitamine B 12 qui sont actifs et jouent le rôle de coenzyme favorisant pour le 5 déoxy adénosyl B 12 l'action de la méthyl malonyl coenzyme A mutase, pour le méthyl B 12, l'action de la N_5 tétra hydrofolate méthyl transférase.

La vitamine B 12 est dosable dans le plasma (200 à 500 µµg/ml) mais aussi dans divers organes et notamment foie, rein, cerveau.

Desoxyadénosyl B 12, méthyl B 12 sont également dosables. La méthyl B 12 est le constituant essentiel dans le plasma, dans le foie par contre, il y a 70 % de desoxyadénosyl B 12.

En terminant ce rappel biochimique, indiquons les taux normaux de méthionine :
0,27 ± 0,04 mg/100 ml dans le plasma, ou 0,4 à 4,4 µM %. L'homocystéine et la cystathionine sont normalement indécelables dans les liquides organiques (6).

...

ETUDE BIOCHIMIQUE DES DEUX OBSERVATIONS

Nous étudierons surtout celle de Yannick T... L'étude a commencé par les recherches de dépistage qui ont montré des réactions de Brand et Barber positives dans les urines, révélant la présence d'acides aminés soufrés, et plus exactement celle de dérivés de l'homocystéine (Barber).

Les chromatographies urinaires et sanguines ont été alors faites (tableau I). Elles montrent l'existence d'une homocystinurie et d'une cystathionurie, une méthionurie abaissée. Dans le plasma, on note une méthioninémie abaissée et la présence d'homocystine.

De plus, on note au niveau de l'électrophorèse-chromatographie urinaire, l'existence d'une tache x dont on élucidera ultérieurement la nature par spectrométrie de masse : il s'agit d'un composé ayant la structure de l'homocystine sulfone (figure 5).

Une nouvelle chromatographie urinaire est faite, alors que l'enfant reçoit 260 mg de pyridoxine par jour depuis deux mois : la cystathionurie est alors nulle.

Des épreuves de charge en homocystéine sont pratiquées : les résultats sont indiqués dans le tableau II.

TABLEAU II

	Avant charge	1 h après	3 h après	24 h après
Témoin 1	0	13	1	
Témoin 2	0	12,5	1,5	
Yannick T...	3	32,8	24,5	3,5

Les résultats sont exprimés en µmol/100 ml.

...

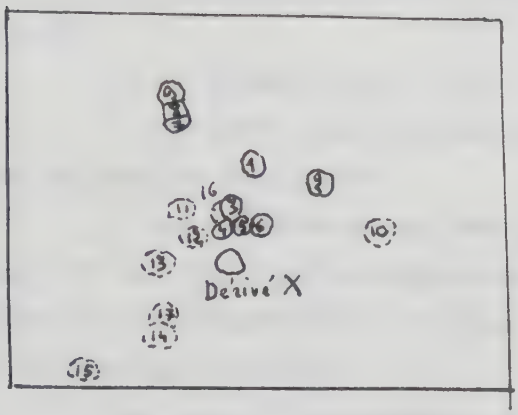
TABLEAU I

Observation n° 2 : Chromatographies sanguine et urinaire

	Plasma	Urine		
Jour	3	1	2 ¥	3
Tache au niveau ac. cystéique		+ +	+++	
Taurine	16,5	240	62,5	48
Ac. aspartique	1	118	30	128
Thréonine	13	86,4	37,5	59,2
Sérine	20	176	50	120
Ac. glutamique	2	-	-	-
Proline	15	-	-	-
Citrulline	-	38,4	6	24
Glycine	25	800	250	320
α-Alanine	45	160	50	99
α-NH_2 but.	traces	-	-	-
Valine	25	19,2	6	19,2
1/2 cystine	4,5	16	10	24
Methionine	0,45	6,4	traces	traces
Cystathionine	-	38,4	11	16
Isoleucine	6,5	19,2	4	16
Leucine	16,5	19	10	11,4
Sulf. cystéine homocyst.	+	+ ±	+ ±	+ ±
Tyrosine	7,5	38,4	11	19
Phénylalanine	7,6	25,6	9	18
Homocystine	1	118	25	43,2
Ornithine	11	32	11,7	11,2
Lysine	17,5	278	62,5	27,2
Histidine	6	384	101	160
Arginine	5	traces	traces	traces

¥ : perte d'urines ?

Résultats exprimés en µmol/100 ml.



n-Butanol/Ac. acétique/Eau (12:3:5)

Figure 5 : Electrophorèse-chromatographie des acides aminés de l'urine des malades. En pointillé sont indiqués divers acides aminés qui n'apparaissent pas sur le chromatogramme, afin de définir leur position par rapport à celle du dérivé inconnu : (1) Glycine, (2) α-alanine, (3) sérine, (4) glutamine, (5) thréonine, (6) acide glutamique, (7) histidine, (8) arginine, (9) lysine, (10) méthionine, (11) cystathionine, (12) acide aspartique, (13) cyst(é)ine, (14) taurine, (15) acide cystéique, (16) homocyst(é)ine, (17) acide homocystéique.

Nous voyons d'abord qu'il existe une homocystinémie de départ à 3 µmol/100 ml. En second lieu, nous voyons qu'au cours de l'épreuve, les chiffres montent chez les témoins, moins cependant que chez Yannick. Nous notons ensuite que si les chiffres sont pratiquement revenus à la normale à la troisième heure chez les témoins, chez Yannick, le chiffre est encore très élevé.

Une épreuve de charge en méthionine est faite ensuite : (figure 6).

Cette épreuve montre donc :

- une chute plus rapide chez Yannick T... que chez les témoins,du taux de méthionine ;

- une différence également avec les homocystinuriques témoins, où les taux, partant de beaucoup plus haut, montent beaucoup plus haut et demeurent élevés puisque 48 heures après l'épreuve, ils n'ont presque pas descendu.

Les taux d'acide méthyl malonique dans les urines de 24 heures ont été plusieurs fois mesurés et trouvés entre 25 et 50 mg/24 h.

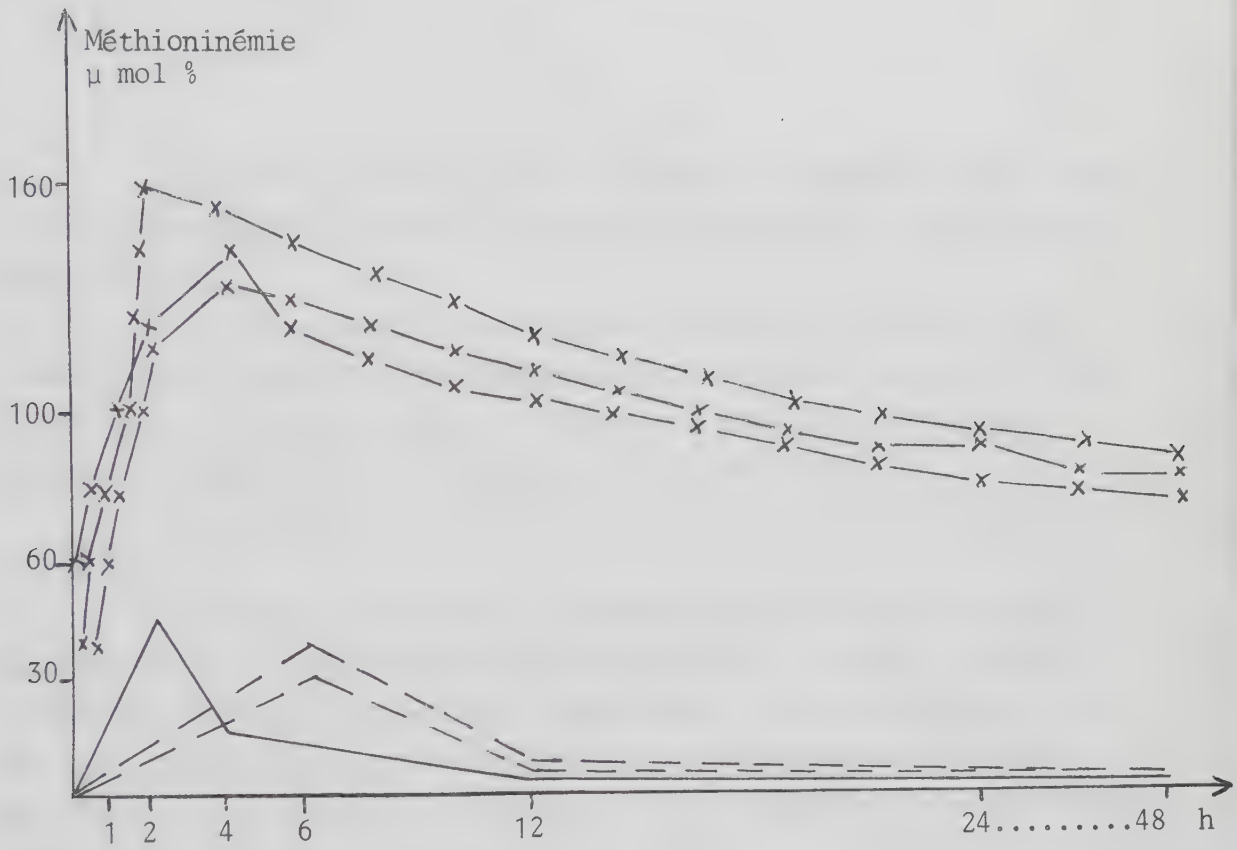
L'étude enzymatique de cette observation n'a malheureusement pas pu être faite, en raison d'incidents techniques.

Le dosage de vitamine B 12 globale a été réalisé, montrant une valeur normale.

L'étude biochimique de Pascal T... a été moins poussée ; nous indiquons les valeurs trouvées dans le tableau comparatif de Mademoiselle Charpentier, où les résultats sont donnés avec réserve, car les épreuves faites en 1967 et 1968 ne sont pas assez rigoureuses.

On peut dire cependant, que Pascal avait une réaction de Brand et Barber plus constamment positive que Yannick, que la tache x en chromatographie urinaire était plus souvent retrouvée, enfin, que d'après les résultats obtenus avec moins de rigueur que chez Yannick, biochimiquement les deux maladies présentées par les deux frères sont très comparables.

...



— — Témoins normaux

x—x—x 3 témoins homocystinuriques

——— Y. T.

Figure 6 : Observation n° 2 : Epreuve de charge en méthionine (dose de charge : 100 mg/kg).

INTERPRETATION DE L'ETUDE BIOCHIMIQUE

Les réactions de Brandt et de Barber orientent, nous l'avons vu, vers une anomalie touchant les acides aminés soufrés, et notamment l'homocystéine.

Les chromatographies sanguines montrent une méthioninémie abaissée, donc peut être un bloquage au niveau d'une réaction en amont de celle-ci, et puisque l'homocystinémie est présente, le bloquage pourrait se situer de l'homocystéine vers la méthionine.

Les autres acides aminés sanguins ne sont pas notablement perturbés.

Au niveau des urines : la méthionurie est très diminuée, fonction du taux de méthionémie lui-même diminué. Il existe une homocystinurie de 60 µMol/24 h, certes importantes, mais n'atteignant pas les taux relevés chez les "homocystinuriques" classiques (300 à 400 µMol/24 h). Cette anomalie s'accompagne d'une cystathionurie qui, elle, élimine formellement l'homocystinurie classique où celle-ci est évidemment absente puisque la cystathionine synthétase manque.

Les épreuves de charge en méthionine montrent de grandes différentes avec les sujets homocystinuriques classiques : les taux atteints sont beaucoup moins élevés et chutent beaucoup plus vite. La méthionine est dont métabolisée rapidement, et ne s'accumule pas comme lors d'un blocage en aval. De plus, la présence de sulfates anorganiques dans les urines après cette charge, montre que le métabolisme de la méthionine se déroule normalement, aboutissant aux produits d'élimination urinaire normaux.

Enfin, dernier critère pour éliminer l'homocystinurie : les taux bas de méthioninémie.

...

L'homocystinurie et la cystathionurie peuvent s'expliquer par un débordement de la cystathionine synthétase et de la cystathionase fonctionnant normalement, mais "débordés" par l'accumulation de l'homocystéine.

Nous avons vu qu'il existe deux voies de transformation d'homocystéine en méthionine. Une de ces voies, celle des folates, est sous la dépendance de la vitamine B 12.

Le fait de retrouver de l'acide méthyl malonique dans les urines rendait alors très probable une anomalie au niveau de la voie des folates puisque le métabolisme de l'acide méthyl malonique dépend aussi de la vitamine B 12 et que ce métabolisme est perturbé.

Les dosages de vitamine B 12 totale plasmatique ont alors été effectués : ils se sont révélés normaux. Par contre, les dosages de méthyl B 12 et déoxyadénosyl B 12 n'ont pu être effectués, et l'on sait la possibilité de variations, en pathologie, de leur taux, alors que les dosages globaux restent normaux.

Les études enzymatiques sur extraits de foie ou de rein n'ont malheureusement pu être faites ; elles auraient pu apporter la preuve des déficits d'activité de la N_5 CH_3 THF methyl transférase ou de la méthyl malonyl Co A mutase, activités où les dérivés métaboliques de la vitamine B 12 entrent en jeu comme coenzymes.

Nous verrons les résultats de ces études dans d'autres observations.

...

LES DONNEES DE LA LITTERATURE

1° Observations cliniques

1. Un enfant de sexe masculin, âgé de 14 ans, décrit par Goodman en 1970 (7). Les parents sont cousins issus de germain.

J. R. est admis pour un épisode psychotique aigu spontanément résolutif en six semaines. L'enfant présente quelques signes neurologiques : un nystagmus horizontal augmentant lors de l'épreuve doigt-nez, des reflexes ostéo-tendineux un peu vifs.

Il n'a aucun antécédent pathologique. L'accident aigu va rétrocéder spontanément ; subsiste le retard mental, avec un coefficient de développement à 50 (Wechsler). De plus, on note un certain aspect "marfanoïde chez ce garçon, dont le rapport segment supérieur/segment inférieur est de 0,88.

Une chromatographie des acides aminés urinaires faite à titre systématique décèle les anomalies métaboliques.

2. La famille de ce garçon (6 frères et soeurs, les parents et grands)parents) est étudiée de façon systématique, et l'on retrouve un frère de 2 ans 1/2, M. R., qui a les mêmes anomalies biochimiques et qui présente un état clinique et un développement psycho-moteur parfaits.

3. Levy et Mudd (8) ont étudié le cas d'un enfant de sexe masculin, mort à 7 semaines 1/2, qui présenta dès la naissance des signes cliniques importants (1970).

...

Les auteurs rapportent l'histoire clinique d'un nouveau-né de 2,840 kg de poids de naissance, qui a, dès les premiers jours, une succion difficile, une léthargie et une absence de prise de poids. Cet enfant est traité par les antibiotiques pour une inhalation méconiale.

Il sort de l'hôpital moins polypnéique, plus tonique et est réadmis à l'âge de 16 jours, car il continue à mal boire, se met à tousser, ne prend pas de poids et redevient somnolent. L'enfant est remis aux antibiotiques au vu d'images d'infiltration hilaire bilatérale. A 24 jours, pesant 2,900 kg, il est à nouveau rendu à sa famille. Il reperd du poids, continue à tousser, commence à vomir et est rehospitalisé : il a un mois, et est alors trouvé pâle, somnolent, hypotonique (tonus axial nul), il tète mal, boit peu. A 1 mois 1/2 : hématémèse et melaena ; le transit oeso-gastro-intestinal est normal radiologiquement. Son état nécessite des transfusions de sang, de plaquettes et d'albumine, après ponction de moelle qui montre une hyperplasie myéloïde simple, sans mégaloblastose centrale ou périphérique.

A 1'âge de 7 semaines 1/2, 1'enfant meurt dans un tableau d'hémorragies intestinales, de convulsions généralisées, de thrombocytopénie.

Les explorations biochimiques ont commencé lors de la troisième hospitalisation, devant des signes neurologiques inquiétants et non expliqués par un contexte infectieux ou une hémorragie méningée.

4. Dillon et England (9) rapportent en 1974 le cas d'une enfant de sexe féminin, née en août 1964 :

Première hospitalisation à 2 mois : elle vomit, ne prend pas de poids, boit mal ; on découvre et traite une infection urinaire. Celle-ci résiste au traitement et l'enfant est rehospitalisée à 6 mois : l'urographie intra-veineuse est normale, d'autres antibiotiques sont essayés.

Par ailleurs, on découvre :

- une anémie (hémoglobine à 10 g) hyposidérémique (fer sérique à 56 µg) avec macrocytose et moelle osseuse mégaloblastique ;
- une amino-acidurie.

L'enfant fait une pneumonie et doit être transfusée.

Elle sort de l'hôpital et est suivie régulièrement. Très vite, les observateurs notent un grand retard psycho-moteur : à 3 ans

...

puis 4 ans 1/2, les tests montrent un niveau de 18 puis de 15 mois. L'enfant présente donc une détérioration intellectuelle, qui va s'accentuer ; elle devient très apathique, aréactive après une rougeole à 4 ans 8 mois.

Elle est réadmise à 5 ans dans le même service, pour une pneumonie.

Elle a des équivalents convulsifs (clonies palpébrales), son retard mental est important. L'électro-encéphalogramme montre de nombreuses ondes lentes avec de fréquentes décharges pointues irrégulières. L'anémie mégaloblastique est toujours notée, ainsi que la mégaloblastose médullaire. L'enfant est mise aux antibiotiques, à la digoxine, doit être transfusée et oxygénée. Elle refera plusieurs accès de cyanose centrale sans hypercapnie, traités par l'oxygène seul jusqu'à sa mort.

Vers 6 ans 1/2, elle présente une éruption rubéoliforme, suivie d'une détérioration globale qui la conduit à l'impotence.

Elle est rehospitalisée à 7 ans 3 mois : elle est indifférente à l'entourage, a des clonies continues des paupières, sa langue est carminée et atrophique, sa vulve et son siège sont pigmentés.

Les reflexes ostéo-tendineux sont exagérés, elle a un signe de Babinski bilatéral.

Une nouvelle pneumonie se déclare et elle meurt un mois après son admission.

2° Les études biochimiques

a) En ce qui concerne les deux frères étudiés par Goodman (7), les études biochimiques montrent dans le plasma une méthioninémie à 2 µmol %. Le disulfure de cystéine et d'homocystéine est présent chez le frère de 14 ans (1,2 µmol %), absent chez l'autre frère. L'homocystéine n'est décelée chez aucun des deux frères.

Dans l'urine, l'enfant de 12 ans (J. R.) excrète de 6 à 87 µmol d'homocystine par jour. Le frère plus jeune (M. R.) n'excrète pas d'homocystine à un an, mais à 2 ans en excrète de 4 à 12 µmol par 24 heures.

La cystathionurie est de 18 µmol/24 heures chez J. R.. Les sulfures doubles de cystéine et d'homocystéine sont présents dans les urines des deux frères.

L'élimination urinaire d'acide méthyl-malonique est importante chez les deux frères : 180 à 2 100 pour J. R., 150 à 690 mg/24 heures pour M. R.

Les auteurs font une épreuve de charge en méthionine (100 mg/kg). Elle montre, comme l'indique la figure 7, une différence nette entre les sujets témoins, les sujets homocystinuriques et les deux sujets étudiés : les taux de méthionine voisins, au départ de l'épreuve, entre les témoins et les malades, sont très différents à la troisième heure, où les taux les plus bas sont observés chez les malades. Par ailleurs, les homocystinuriques gardent plus longtemps que les sujets étudiés un taux élevé de méthionine.

Les dosages de vitamine B 12 montrent chez les deux frères des taux normaux (610 pg/ml pour M. R. et 766 pg/ml pour J. R.).

Les activités enzymatiques mesurées à partir de cultures de fibroblastes cutanés montrent chez les deux frères un taux normal de cystathionine synthétase, et une très nette diminution de l'activité de la N5 méthyl tetrahydrofolate methyl transférase. En présence de méthyl B 12 dans les milieux de culture, cette activité s'accroit chez les deux patients étudiés, et cet accroissement est supérieur à celui observé dans les mêmes conditions chez des sujets témoins, comme le montre le tableau III.

TABLEAU III

	Sans vitamine B 12	Avec méthyl B 12	
J. R.	0,6	3	20 %
M. R.	0,4	2,7	15 %
Témoins (7)	3,2 - 7,3	7 - 11,3	41 - 65 %

Les chiffres indiqués expriment les nanomol de méthionine formés par mg de protéine et par heure. La colonne de droite exprime le pourcentage de méthionine formée sans vitamine B 12 et avec méthyl B 12: exemple : pour J. R. : $\frac{0,6}{3}$ = 20 %.

b) En ce qui concerne le nourrisson étudié par Levy et Mudd (8), les études biochimiques montrent dans le plasma une méthioninémie effondrée : 0,5 µ mol % ; des taux de cystathionine, d'homocystine, de

...

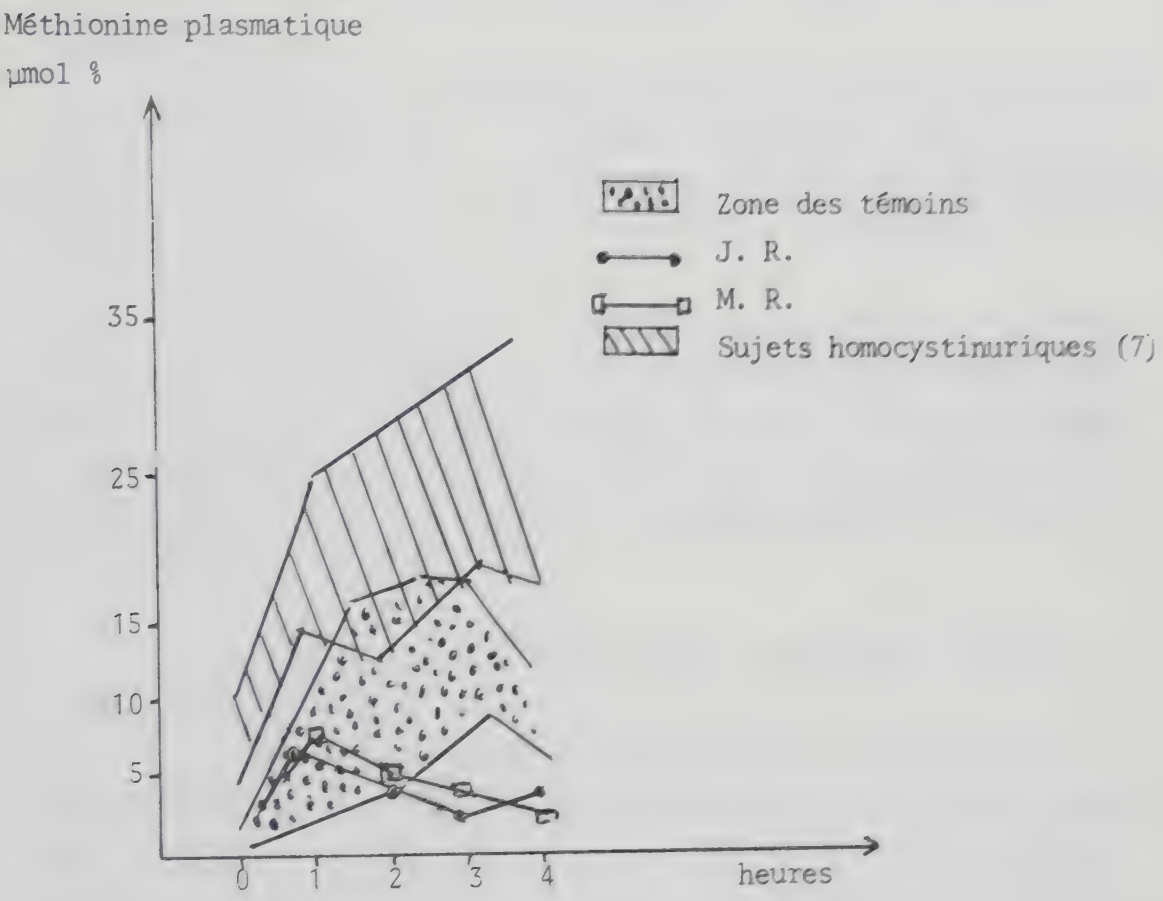


Figure 7 - Charge orale de méthionine.
Dose unique de 100 mg/kg.

disulfides mixtes d'homocystéine et de cystéine élevés. On retrouve les mêmes composants dans les urines, à un taux anormalement haut, cependant la méthioninurie est nulle. Le tableau IV montre ces résultats ; on y voit de plus les taux retrouvés dans le foie et le cerveau.

Il n'a pas été fait d'épreuves de charge dans cette observation.

Sur le plan enzymatique, seule l'activité du méthyl folate H_4 méthyl transférase est très diminuée (les autres activités sont normales : cystathionase, cystathionine-synthétase, bétaïne-homocystéine méthyl-transférase). Le tableau V montre les résultats obtenus à partir d'extraits de foie et de rein.

Les auteurs dosent la vitamine B 12 totale et la desoxy-adénosyl B 12 dans le sérum, le foie et le poumon. Le dosage global est normal dans le plasma (1,75 mµg/ml) et dans le foie, par contre, le deoxyadénosyl B 12 est indétectable dans le rein, atteint le 1/10 de la valeur normale dans le foie (13 mµg/ml contre 160 $\pm$ 22 dans la série témoin).

c) Résumons maintenant l'étude biochimique du malade de Dillon et England (9).

A l'âge de 6 mois, la chromatographie qualitative des acides aminés urinaires montre que quelques-uns sont en excès, notamment glycine, thréonine, sérine et alanine, que l'on retrouve encore en excès à l'âge de 5 ans. A l'âge de 7 ans, on trouve des anomalies plus évocatrices : méthionurie abaissée (13 µmol/24 h), homocystinurie (23 et 47 µmol/24 h), cystathionurie (29 µmol/24 h).

Les auteurs posent le problème de cette homocystinurie : est-elle d'origine métabolique, ou vient-elle de la transformation de la cystathionine du fait de la bactériurie qui n'a jamais pu être guérie chez la malade.

Dans le plasma, on observe une méthioninémie à 1,8 - 2 µmol %, dans les limites de la normale, l'homocystine, pour des raisons techniques, n'a pu être dosée.

L'élimination urinaire d'acide méthyl-malonique varie de 370 à 730 mg/24 h.

Il n'y a pas eu d'épreuve de charge dans cette observation.

...

TABLEAU IV

	Méthionine	Homocystine	Cystathionine	Disulfides mixtes de cystéine & homocystéin
Plasma	0,07 (n = 0,4 - 0,6)	1,92 (n=0)	0,20 (n = 0)	1,65 (< 0,5)
Urines	0 (n < 1)	5,10 (n<1)	2,04 (n < 0,5)	0,83 (0)
Urines	0	2,89	3,73	0,21
Lobe frontal	0,1 (n = 1 - 2,3)	0 (0)	34,4 (1,7-12,3)	1,6 (0)
Lobe occipital	0,2 (n = 2,1 - 2,6)	0 (0)	32 (1,8 - 9,1)	0 (0)
Foie	1,9 (1 - 8)	0 (0)	3,9 (0,7-2,9)	0 (0)

Les valeurs plasmatiques sont exprimées en mg %
Les valeurs urinaires en mg/24 heures.

TABLEAU V

Enzyme et source	Patient	Sujets témoins
Méthyl folate H_4 méthyl transférase		
Foie	0,25	1,10 ± 0,14
Rein	0,10	2,34 ± 0,46

Les chiffres indiquent les nanomoles de méthionine formés en 45 mn par mg de protéine.

Les dosages enzymatiques ont montré le déficit de l'activité de la N_5 méthyl THH homocystéine méthyl transférase, comme le montrent les deux tableaux VI et VII.

Le tableau VI étudie la croissance de cellules issues de cultures de fibroblastes de peau. Ces fibroblastes poussent dans des milieux dépourvus de choline et de méthionine, et on rajoute méthionine ou homocystéine.

On étudie et compare la croissance cellulaire dans ces différents milieux, les résultats sont exprimés en pourcentages.

On voit ainsi l'énorme différence de croissance avec homocystéine et méthionine dans les fibroblastes des sujets atteints, alors que chez les témoins, il y a simplement une différence de 50 %.

Pour prouver le déficit d'activité du coenzyme B 12, les auteurs réalisent une expérience analogue, avec des milieux supplémentés ou non avec de la méthyl B 12, prouvant ainsi le mécanisme du blocage. On publie dans ce tableau les résultats des quatre malades cités. (tableau VII). Les résultats sont exprimés en nanomoles de méthionine formés en 60 minutes à partir d'un mg de protéine dosée dans les extraits de cultures de fibroblastes.

En ce qui concerne la vitamine B 12, les auteurs rapportent les résultats suivants :

- les taux plasmatiques de vitamine totale normaux : 804 µ mol/l (n = 184 - 801) ;
- d'Ado B 12 élevée : 330 µ mol/l (n = 22 - 185) ;
- de méthyl B 12 : bas : 87 µ mol/l (n = 117) 458).

Dans les tissus, toutes les formes de vitamine B 12 sont très diminués, par exemple la vitamine B 12 totale dans le foie, atteint 2 % de son taux normal : 13,6 ng/g de foie (n = 834) ; la méthyl B 12 : 0,9 n mol/l (n = 68) ; l'ado B 12 : 4,5 n mol/l (n = 326).

Ces résultats montrent clairement le déficit cellulaire global. Il reste difficile d'expliquer l'augmentation plasmatique d'Ado B 12 et de OH B 12.

...

TABLEAU VI

Patients	Type de maladie	Croissance des cellules en pourcentage. Milieu supplémenté en			Croissance comparée avec homocystéine et méthionine
		-	Méthionine	Homocystine	
M. M.	Cas étudié	20	900	30	0,03
	Volontaire	30	950	490	0,52
J. R.	Cas de Goodman	20	750	0	0

TABLEAU VII

(1)	Milieu de base		Milieu de base + OH B 12	
	Sans méthyl B 12	Avec méthyl B 12	Sans méthyl B 12	Avec méthyl B 12
M. M.	0,06	5,2	1,8	6,6
E. M.	0,03	4,5	0,9	5,9
J. R.	0,60	3	1,6	4,3
M. R.	0,40	2,5	1,3	4,3
Sujets de référence	2,9 - 7,3	6,1 - 11,3	11,5 - 18,7	14,3 - 23,4

(1) E. M., J. R. et M. R. sont les 3 cas précédemment étudiés. Résultats exprimés en nanomoles de méthionine formés en 60 mn à partir d'1 mg de protéine dosée dans les extraits de cultures de fibroblastes.

COMPARAISON DES DIFFERENTES OBSERVATIONS

CLINIQUE

Les observations cliniques sont difficiles à comparer car il s'agit d'enfants d'âge différent, étudiés avec des méthodes et des observateurs différents. Cependant, certains points communs ressortent : dans cinq observations sur six, il y a un développement psycho-moteur perturbé : seul le plus jeune garçon de Goodman (7) est "normal" à 2 ans et demi. De plus, trois sujets (les deux nôtres et celui de Dillon (9)) ont une regression psycho-motrice nette ; après de très lents progrès dans les deux ou trois premières années, les trois sujets meurent grabataires, n'ayant plus de contact avec leur entourage.

Les signes neurologiques sont très variés. Cependant, on retrouve des crises convulsives avec altérations de l'électro-encéphalogramme dans quatre observations (les deux malades de Goodman faisant exception). Ces crises convulsives s'installent après trois à quatre ans de vie et précèdent la mort de plusieurs années. Il est peut être plus difficile de comparer ces crises à celles du nourrisson de Mudd, qui meurt en état de mal convulsif, à 7 semaines.

Des signes pyramidaux ont été observés chez nos deux malades et celui de Dillon (9) en fin d'évolution.

Par ailleurs, on ne note pas d'anomalie viscérale dans les observations. Cependant, le malade de Dillon a un retard staturo-pondéral de - 3 déviations, et des pneumopathies à répétition. Mais surtout, ce malade a une pathologie hématologique très nette, avec une anémie de type Biermer, dont les signes sont retrouvés à la ponction de moelle. Cette anémie va être variable dans le temps. En fin d'évolution, l'enfant a une langue carminée et atrophique.

...

Si l'on compare nos observations à celles de sujets homocystinuriques classiques par déficit en cystathionine synthétase, nous constatons qu'elles ont en commun le retard mental (70 % des cas d'homocystinurie (10)). Les crises convulsives fréquentes dans l'homocystinurie, ou les altérations électro-encéphalographiques, sont rencontrées une fois sur deux.

Par contre, nous n'avons rencontré ni signes cutanés ni signes oculaires ni signes squelettiques (7), ni signes de thrombose veineuse ou artérielle.

Dans l'ensemble donc, ces enfants présentent une atteinte psycho-motrice. Les variations d'intensité dans l'expression clinique peuvent peut être être expliquées par des défauts enzymatiques quantitativement différents, mais il ne s'agit là que d'une hypothèse non étayée par des mesures comparatives.

BIOCHIMIE

Nous résumons dans le tableau VIII, communiqué par C. CHARPENTIER, les points biochimiques importants : méthioninémie entre 0,5 et 2 µ mol %, se trouvant donc toujours dans les limites inférieures de la normale. Par contre, l'homocystinémie manque dans les deux cas de Goodman, et n'a pu être dosée dans l'étude de Dillon (7, 9).

Dans les urines, tous les auteurs notent l'importance diagnostique de l'acidurie méthyl malonique qui varie entre 22 mg et 2 100 mg/24 heures, et sont en accord en ce qui concerne l'homocystinurie, la cystathionurie, la présence de sulfures doubles d'homocystéine et de cystéine, enfin, la méthionurie abaissée ou nulle, la même explication en est donnée : élimination des produits accumulés du fait du blocage de la transformation d'homocystine vers la méthionine, et diminution de l'élimination de méthionine.

Il faut dire que les chiffres donnés varient avec les malades et varient également chez un même malade, comme en témoigne sur le tableau VIII le malade de Goodman où l'homocystinurie nulle avant 2 ans, apparaît après. Cependant, si les résultats divergent quelque peu selon les auteurs, les variations se font toujours dans le

...

TABLEAU VIII

	Sujets normaux	Déficit en cystathionine synthétase	Déficit en N_5-méthyl-THF-homocystéine méthyl transférase		Déficit en N_5-10 méthylène THF réductase		Propositus
Auteurs			LEVY, MUDD (1969,1970)	GOODMAN (1970)	MUDD (1972)	DILLON & ENGLAND (1974)	
Nombre de cas		> 100	1 (3 sem.)	2 (1 & 12 a.)	3(15,16,17 ans)	1	2 (7 & 9 a.)
Retard mental		inconstant	? († à 7 sem)	(1):N (2):++	++ ds 1 cas	+++	(1) & (2): ++
Autres manifestations cliniques		squelettiques, oculaires, cutanées, vascul.	détresse néonatale	0	1 cas: convulsions + EEG anormal	anémie de Biermer, convulsions: retard S.P. (-3 σ): S. neurologiques: encéphalopathie	Convulsions EEG anormal s. neurol. encéphalopathie
URINES Homocystine (µM/24 h)	0	↑↑↑ (→ 1000)	20	(1): 0 jusqu'à 2 ans puis4-12: (2) : ?	(+) ds les 3 cas	20 à 45	(1) : 43 (2): 60
Méthionine (µM/24 h)	20 - 95	↑	N ou ↘	N ou ↘	?		(1)(2):traces
Cystathionine(µM/24h)	0	0	10	(1):18 (2):?	?	29	(1):16 (2): 15
Sulfure double d'homocystéine & cystéine	0	+	+	+	?	?	(1) & (2) : +
Acide méthylmalonique (mg/24 h)	5	N	22	(1):150 - 690 (2):180-2 100	?	470 - 730	(1) : ? (2): 25 - 50
SANG Méthionine (µM %)	0,4 - 4,4	↑ (→ 200)	0,5	(1) & (2): 2	↘	1,8	(1):0,45(2):1,5
Homocystine	0	↑	↑	0	↑	?	↑
Sulfates inorganiques après charge en L-méthionine (%)	↑ 100 à 300	pas d'augmentation	N ou légèrement	N ou légèrement	?	non fait	50

même sens. Ceci apparaît particulièrement lorsqu'on les compare avec ceux obtenus dans l'homocystinurie classique.

Nous avons vu que cette maladie était due à un déficit de cystathionine synthétase, et le tableau résume les différences que nous avons retrouvées avec nos cas étudiés :

- dans le sang, augmentation de la méthionine très importante (200 µ) ;

- dans les urines, la méthionurie est augmentée puisque celle-ci l'est dans le sang.

Il n'y a pas de cystathionurie puisque la cystathionine n'est pas synthétisée à partir de l'homocystine. L'homocystinurie est beaucoup plus importante que dans les cas que nous étudions (1 000 µM par 24 h : valeur moyenne).

Enfin, les valeurs de l'acidurie méthyl malonique sont normales puisque la vitamine B 12 ne joue pas de rôle dans l'homocystinurie classique.

Biochimiquement, l'homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase et celle par déficit en coenzyme par B 12 sont nettement différentes. C'est dire que le fait de trouver de l'homocystine dans les urines ne suffit pas à donner un diagnostic et que ce n'est que l'ensemble de l'étude urinaire et plasmatique y-compris les épreuves de charge : nous avons vu pour nos deux cas :

- l'importance de la charge en méthionine, qui peut orienter fortement le diagnostic de la cause de l'homocystinurie. Ce dernier terme doit donc, non plus désigner une maladie, mais un symptôme (11).

La cause de cette homocystinurie est au mieux mise en évidence par les études enzymatiques. Les activités normales de la cystathionase,de la cystathionine synthétase, de la bétaïne méthyl transférase, sont prouvées car elles sont égales sur des lots cellulaires de témoins non atteints. La recherche du mécanisme du blocage métabolique se poursuit, et ce sont les expériences faites avec des milieux de culture additionnés ou non de méthyl B 12 qui prouvent le mécanisme du blocage : absence d'activité du coenzyme B 12 (tableau VII)

Ce sont ces études enzymatiques qui ont permis à Mudd et coll. (12) de mettre en évidence une autre cause d'homocystinurie avec déficit en méthylène-tetrahydrofolate réductase : en effet, trois malades étudiés en 1970-1971, présentaient un tableau clinique voisin

...

mais un comportement enzymatique différent ; en effet, si les fibroblastes des malades étaient incapables de croître aussi rapidement que les fibroblastes témoins, si l'homocystéine remplaçait la méthionine dans les milieux de culture, l'activité de la N_5 méthyl THF méthyl transférase n'était pas diminuée de façon marquante. Bien sûr, la cystathionine synthétase voyait son activité conservée et les auteurs ont alors cherché un déficit ailleurs et ont pensé qu'il y avait déficit en méthylène tetrahydrofolate réductase (12).

Ils ont cherché à le prouver par l'expérience que résume le tableau IX.

Ils ont cultivé des fibroblastes de leurs sujets en comparant avec des sujets normaux, homocystinuriques, et présentant un déficit en méthyl B 12 (E. M., J. R. et M. R.), et ont mesuré les m µmol de formaldehyde formés par mg de protéine et par heure à partir de milieux ne contenant pas de F. A. D. puis en contenant.

En ce qui concerne les dosages de la vitamine B 12 totale, et de ses dérivés coenzymatiques, tous les auteurs s'accordent sur la normalité des taux plasmatiques de vitamine totale, ce qui élimine les carences d'apport, cause commune d'anémie mégaloblastique.

De même, les taux de folate sont normaux, il n'y a pas l'augmentation fréquente dans les carences d'apport de vitamine B 12 (13) ni la diminution observée dans les carences en folate.

Certains auteurs ont dosé les coenzymes B 12 : ils s'accordent pour trouver une baisse des taux d'Ado B 12 ou de méthyl B 12 dans différents viscères (foie, rein, cerveau).

Le problème de ces amino-acidopathies, de leurs rapports avec la vitamine B 12 et du trouble touchant son métabolisme est loin d'être résolu. Ce n'est que l'étude d'un plus grand nombre de cas qui pourra préciser les déficits exacts.

Dillon et coll. (9) ne s'expliquent pas l'existence de l'anémie mégaloblastique type Biermer. Les dosages de vitamine B 12 n'ont pas montré de différence qualitative ou quantitative significative avec les autres auteurs, ce qui pose le problème de la forme sous laquelle agit la vitamine B 12 au niveau des globules rouges.

...

TABLEAU IX

	Sans F A D	Avec F A D	Rapport $\frac{\text{Sans FAD}}{\text{Avec FAD}}$
Témoins	2,94 ± 1,10	5,04 ± 1,36	61,1 ± 12
Homocystinuriques			
Déficients en cystathionine-synthétase			
S. H.	3,34	4,22	78,8
B. H.	5,25	8,95	58
Anomalies de la vitamine B 12			
E. M.	2,02	3,3	66,9
J. R.	3,85	5,88	65,5
M. R.	5,07	7,71	65,9
Sujets étudiés			
B. M. 1ère biopsie	0,34	0,62	54,9
2ème biopsie	0,54	0,82	66,3
L. M.	0,61	0,77	78,4
C. P.	0,27	1,39	19,4

THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas actuellement de thérapeutique réelle de cette amino-acidopathie.

Remarquons d'abord que les médicaments habituels anti-convulsivants ont été inefficaces chez nos deux enfants. De même, les neuroleptiques et anti-parkinsoniens n'ont apporté aucune amélioration.

Les essais de thérapeutique vitaminique ont également été des échecs. La vitamine B 6 a d'abord été employée chez Yannick T..., l'enfant recevant per os une dose de 250 mg journalière de vitamine B 6. Il n'a pas été noté d'amélioration clinique de l'état de l'enfant, traité deux ans en 1969 et 1970. Des études chromatographiques urinaires ont montré une disparition de la cystathionine sous vitamine B 6. Cette disparition est logique puisque l'on sait que la cystathionase agit avec l'aide de la vitamine B 6, facteur coenzymatique.

Yannick a ensuite reçu, à partir d'avril 1971, 1 000 γ par jour de vitamine B 12 per os (Docilan), mais cette thérapeutique n'a pu être jugée sur des critères biochimiques, car l'enfant est mort un mois après l'installation de cette thérapeutique.

Aucune thérapeutique vitaminique n'a été donnée chez Pascal T..., décédé en décembre 1968.

Par ailleurs, quelques essais thérapeutiques ont été tentés chez E. M. par Levy et Mudd (8) alors qu'il était âgé de 6 semaines, donc une semaine avant le décès. Le tableau X résume ces essais.

On voit que la méthioninémie est restée basse, la méthionurie est demeurée nulle. L'homocystinémie et l'homocystinurie ont peu baissé. Les disulfures sanguins ont légèrement baissé ; les disulfures urinaires sont restés stables.

Ont été essayées dans cette observation :

- la vitamine B 12 sous forme de cyanocabalamine ;

...

TABLEAU X

J.	MEDICAMENT	ACIDES Plasmatiques (mg/100 ml) Méthionine	cysta-thionine	homo-cystine	Disulfures mixtes homocy.cyst.	AMINES urinaires (mg/24 h) Méthionine	cysta-thionine	homo-cystine	Disulfures mixtes homocy.cyst.
11		[illegible]		[illegible]		0	2	5,1	0,8
12		0,07	0,20	1,92	1,61				
13	Pyridoxine 100 mg I.M.								
14		0,06	0,20	0,90	1				
15	Cyanocobalamine 50 µg ac. folique 10 mg I. M.								
16						0	3,7	2,9	1,2
17	Bétaïne 10 mg I. M. L-méthionine 300 mg per os								
18						0	2,2	0,9	0,6
19	Bétaïne 10 mg I. M.					0	1,6	0,7	0,7
20		< 0,05	0,25	0,55	0,72				
21	Ac. folique 5 mg I. M. Cyanocobalamine 25 µg IM								

- la bétaïne, afin d'essayer d'augmenter les possibilités de transformation de l'homocystéine par la voie ne dépendant pas de la méthyl B 12, dans l'hypothèse d'une absence d'action de celle-ci (ou d'une absence de transformation métabolique de la vitamine B 12 en méthyl B 12).

La méthionine elle-même a été ajoutée pour pallier la déficience de sa formation et de son taux sanguin. Cette thérapeutique substitutive pourrait entraîner une homocystinurie et hyper-cystathionurie, et ne serait à employer, selon les auteurs, qu'en dernière ressource.

Enfin, l'enfant a reçu également de l'acide folique pour favoriser la voie de transformation de l'homocystéine B 12 dépendante, et pallier le "trapping" des folates.

D'autres auteurs (14) pensent que seules des doses massives d'OH B 12 peuvent être efficaces puisque chez J. R., ayant reçu par voie intra-musculaire pendant 5 jours la dose totale de 5 000 µg d'OH B 12, l'acidémie méthyl malonique décroit de 90 %. Une dose unique de 500 µg n'est pas suivie d'effet. En outre, l'Ado B 12 ne paraît pas avoir d'effet supérieur à l'OH B 12, et la cyano B 12 semble beaucoup moins efficace. Dillon et coll. (9) montrent que l'acidurie méthyl malonique ne décroit pas de façon significative après 1 000 µg d'Ado B 12 intra-musculaire ; ils pensent que des essais de vitamine B 12 intra-musculaire à de très fortes doses seraient justifiés en présence de cas nouveaux, en utilisant la forme d'OH B 12.

On voit donc que la thérapeutique de cette amino-acidopathie est loin d'être déterminée.

Le petit nombre de cas observés d'une part, l'absence d'amélioration clinique d'autre part, empêchent toute conclusion actuelle.

...

C O N C L U S I O N

Nous avons présenté le tableau de deux frères morts dans un tableau d'encéphalopathie.

Le caractère familial nous a conduits deux ans avant le décès, à rechercher une cause métabolique, et les différentes recherches qui ont pu être réalisées chez l'un d'entre eux plaident en faveur d'un déficit de l'activité de la tétra-hydrofolate méthyl transférase. Le déficit enzymatique n'a pu être confirmé directement dans nos observations.

Ces deux observations paraissent s'intégrer dans le cadre plus général des anomalies congénitales du métabolisme intéressant les facteurs coenzymatiques actifs de la vitamine B 12, où l'on montre l'incidence d'un tel déficit sur le métabolisme des acides aminés soufrés et celui de l'acide méthyl-malonique.

La connaissance de tels faits doit, dans notre esprit, conduire à un dépistage plus précoce de la maladie, puisqu'une sanction thérapeutique peut être proposée, dont l'efficacité repose sur la précocité de son application.

B I B L I O G R A P H I E

1. FONTAINE G. : Les déficits héréditaires en coenzyme B 12.
Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 879.

2. LEMONNIER A., POUSSET J. L., CHARPENTIER C., MOATTI N., BARTHOU F. : Un métabolite urinaire de l'homocystine.
Clin. Chim. Acta, 1971, 33, 359.

3. MOZZOW G., BARNETT L. A. : Combined vitamine responsiveness in homocystinuria.
J. Pediat., 1972, 81, 946.

4. MAHONEY M. J., ROSENBERG L. E. : Inherited defects of B 12 metabolism.
Amer. J. Med., 1970, 48,

5. SILBER R., MOLDOW C. F. : The biochemistry of B 12 mediated reactions in man.
Amer. J. Med., 1970, 48, 549.

6. BOISSE J. : Enzymopathies.
1 vol. Masson édit., Paris tome II, 1971.

7. GOODMAN S. I. MOC P. G., HAMMOND K. B., MUDD S. H., UHLENDORF B. W. : Homocystinuria with methyl malonic aciduria. Two cases in a sibship.
Biochem. Med., 1970, 4, 500.

8. LEVY H. L., MUDD S. H., SCHULMAN J. D., DREYFUS P. M., ABELES R. H. : A derangement in B 12 metabolism associated with homocystinemia, cystathioninemia, hypomethioninemia and methyl malonic aciduria.
Amer. J. Med., 1970, 48,

9. DILLON M. J., ENGLAND J. M., COMPERTZ D., GOODEY P. A., GRANT D. B., HUSSEIN H. A. A., LINNEL J. C., MATTHEWS D. M., MUDD S. H., NEWNS G. H., SEAFEINS J. W., UHLENDORF B. W., WISE I. J. : Mental retardation, megaloblastic anaemia, methyl malonic aciduria and abnormal homocysteine metabolism due to an error in vitamine B 12 metabolism.
Clin. Sci. Mol. Med., 1974, 47, 43.

...

10. Mac KUSICK W. A., HALL J. G., CHAR F. : The clinical and genetic characteristics of homocystinuria. Inherited disorders of sulfure metabolism.
1 vol., Churchill édit. Livingstone, Edimbourg, London, 1971, pp. 179-203.

11. MUDD S. H. : The known causes of homocystinuria. in Inherited disorders of sulfure metabolism.
1 vol., Churchill édit. Livingstone, Edimbourg, London, 1971.

12. MUDD S. H., UHLENDORF B. W., FREEMAN J. M., FINKELSTEIN J. D., SHIH V. E. : Homocystinuria associated with decreased methylene tetrahydrofolate reductase activity.
Biochem. Biophys. Res. Communic., 1972, 46, n° 2.

13. SULLIVAN L. W. : Differential diagnosis and management of the patient with megaloblastic anemia.
Amer. J. Med., 1970, 48,

14. GOODMAN S. I., KEYSER A. J., MUDD S. H., SCHULMAN J. D., TURSE H., LEWY J. : Responsiveness of congenital methyl malonic aciduria to derivatives of vitamine B 12.
Ped. Res., 1972, 6, 138.

15. MUDD S. H., LEVY H. L., ABELES R. H. : A derangement in B 12 metabolism leading to homocystinemia cystathionemia and methyl malonic aciduria.
Biochem. Biophys. Res. Communic., 1969, 35, n° 1.

Vu, le Président du Jury
D. ALAGILLE

Vu, le Doyen de la Faculté
J. P. ETIENNE

Vu, et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie.